

19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



11 Veröffentlichungsnummer: **0 547 523 A1**

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 92121155.3

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 405/04, A61K 31/35,  
A61K 31/40, A61K 31/445**

22 Anmeldetag: 11.12.92

30 Priorität: 14.12.91 DE 4141350

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
23.06.93 Patentblatt 93/25

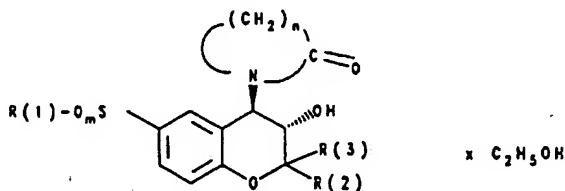
84 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Postfach 80 03 20**  
**W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)**

72 Erfinder: **Englert, Heinrich, Dr.**  
**Stormstrasse 13**  
**W-6238 Hofheim/Ts.(DE)**  
Erfinder: **Mania, Dieter, Dr.**  
**Goethestrasse 43**  
**W-6240 Königstein/Ts.(DE)**  
Erfinder: **Kibat, Paul-Gerhard, Dr.**  
**Kamilleweg 24**  
**W-6200 Wiesbaden(DE)**  
Erfinder: **Gehring, Doris**  
**Frankfurter Strasse 166**  
**W-6233 Kelkheim/Ts.(DE)**  
Erfinder: **Paulus, Erich, Dr.**  
**Lindenweg 26**  
**W-6239 Eppstein/Ts.(DE)**

54 **Ethanoladdukte von 6-sulfonylsubstituierten 3-Hydroxychromanen und ihre Verwendung als Inhalationsmittel bei Krankheiten.**

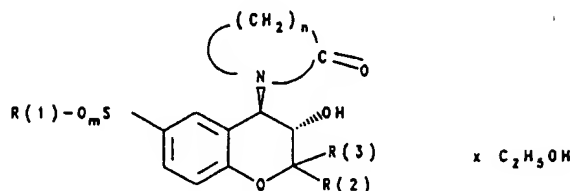
57 Die Erfindung betrifft Ethanoladdukte der Verbindungen der Formel I



ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Inhalationsmittel bei Krankheiten, insbesondere bei Asthma.

EP 0 547 523 A1

Die Erfindung betrifft Ethanoladdukte der Verbindungen der Formel I



in denen

R(1) für Phenyl steht, das durch 1 oder 2 Methylgruppen und/oder Chlor substituiert sein kann,

R(2) und R(3) gleich oder verschieden sind und für H, Methyl oder Ethyl stehen, sowie für die Zahlen 3 und 4,

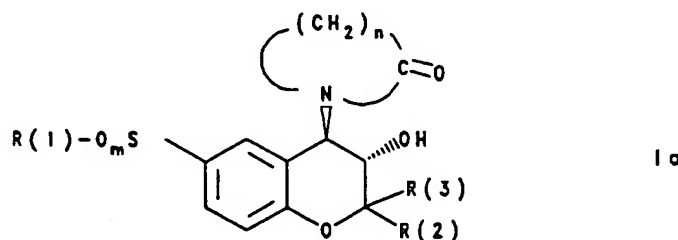
sowie m für 1 und 2 steht.

Die Erfindung betrifft ausschließlich optisch aktive Verbindungen, bei denen der Lactamrest und die Hydroxygruppe die 4R- bzw. die 3S- Konfiguration aufweisen. Ist das C-2 Atom des Chromansystems asymmetrisch substituiert, so bezieht sich die Erfindung sowohl auf S- als auch auf R-konfigurierte Verbindungen.

Unter Ethanoladdukten versteht man stabile Solvate der Verbindungen I mit Ethanol in dem Sinne, daß Ethanol fester Bestandteil des Kristallgitters ist, durch die die jeweilige Verbindung in fester Form charakterisiert wird.

Besonders bevorzugt von den Verbindungen I ist das Ethanoladdukt von (3S,4R)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-phenylsulfonylchroman.

Die Grundverbindungen der Formel Ia



sind bereits aus der Patentanmeldung

EP 277 612 bekannt, und ihre Verwendung bei der Behandlung von Asthma ist in der Patentanmeldung EP 351 720 beschrieben. Es handelt sich dort jedoch nicht um Ethanoladdukte, sondern entweder um solvatreie Verbindungen I oder um deren Hydrate. Bei den dort vorgeschlagenen Anwendungen der Verbindungen Ia, wie etwa bei Asthma, bei der die Substanzen bevorzugt durch Inhalation verabreicht werden, ist dies jedoch auf eine Vernebelung von Lösungen der Substanzen beschränkt, beispielsweise von wässrigen Lösungen. Dies ist bei der sehr begrenzten Wasserlöslichkeit der Verbindungen Ia jedoch nur beschränkt durchführbar. Wesentlich vorteilhafter wäre eine Inhalation der pulverförmigen Substanzen, entweder direkt oder als deren Suspension in einem Fluorchlorkohlenwasserstoff (FCKW) als Treibgas, die eine wesentlich höhere und raschere Dosierung erlauben würde. Um eine gute Lungengängigkeit von als Pulver inhalierten Substanzen zu gewährleisten, muß in solchen Fällen eine Mikronisierung durchgeführt werden. Hierbei hat es sich gezeigt, daß Substanzen nach EP 351 720 wegen ihrer inhärenten Klebrigkeit mit den gängigen Mahlverfahren nicht oder nur sehr unvollständig mikronisierbar sind.

Überraschenderweise gelang es nun, für die Verbindungen Ia deren bislang unbekannte Ethanoladdukte herzustellen. Sie erwiesen sich als stabil, sehr gut mikronisierbar, und sie verändern ihre Partikelgröße im Gegensatz zu den aus EP 351 720 bekannten Substanzen nicht, wenn sie in einem FCKW oder verwandten Treibmitteln suspendiert werden. Damit haben die erfindungsgemäßen Ethanoladdukte wertvolle physikalische Eigenschaften, die bei ihrer Anwendung als Pulverinhalate vorteilhaft ausgenutzt werden können.

Strukturell ähnliche Verbindungen und ihre Solvate, bevorzugt ihre Hydrate sowie deren Anwendung bei Asthma werden beispielsweise auch in der Patentschrift EP 176 689 erwähnt, ohne daß jedoch auf

Besonderheiten eines Solvates oder gar eines Ethanoladduktes für die Herstellung eines Pulverinhalates hingewiesen wurde oder ein solches je isoliert und beschrieben worden wäre.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Ethanoladdukte gelingt dadurch, daß man eine solvatreie Verbindung der Formel Ia oder ein beliebig anderes Solvat der Verbindungen Ia, beispielsweise das Hydrat, mit Ethanol in Kontakt bringt, vorzugsweise dadurch, daß man eine solche Verbindung aus Ethanol umkristallisiert.

Die Synthese der für eine solche Umwandlung benötigten Ausgangsmaterialien ist entweder in der Anmeldung EP 277 612 beschrieben, oder deren Herstellung wird, wie für Beispiel 1 aufgezeigt in analoger Weise durchgeführt.

Wie bereits erwähnt, eignen sich die Ethanoladdukte besonders für eine Inhalationsanwendung etwa bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie Asthma. Die tägliche Dosis liegt dabei bei Asthma je nach der Schwere der Krankheit bei etwa 0.1 µg/kg Körpergewicht bis etwa 100 µg/kg, wobei ein Bereich von 1-10 µg/kg besonders bevorzugt ist. Für eine Inhalationsanwendung wird das Ethanolat als mikronisiertes Pulver zur Verfügung gestellt, wobei eine Teilchengröße von mindestens 10 µm, bevorzugt jedoch von 3-8 µm, vorteilhaft ist. Ein solches Pulver wird entweder als solches mit oder ohne Zusatz von Hilfsstoffen, wie etwa Laktose, inhaliert bzw. mit der Atemluft angesaugt, wobei man sich eines geeigneten Geräts bedient. Es kann aber auch in einer Treibgaszubereitung, beispielsweise in einer Dosieraerosoldruckflasche Verwendung finden, wobei Additive - wie oberflächenaktive Stoffe oder andere Zusätze - benötigt werden können.

#### Beispiel 1

(3S,4R)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-phenylsulfonylchroman Ethanolat-Addukt

(3S,4R)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-phenylsulfonylchroman hemihydrat wird in siedendem Ethanol gelöst und langsam auf Zimmertemperatur abgekühlt. Das Produkt wird für 8 h bei 80 °C getrocknet. M.p. 118-120 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1639, 1480, 1302, 1152, 1080, 941, 732, 608, 577; Anal. ber. für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> x 1 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH : C, 61.7; H, 6.5; N, 3.1; gef.: C, 61.5; H, 6.3; N, 3.2.

Herstellung der Ausgangsmaterials (3S,4R)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-phenylsulfonylchroman hemihydrat

13.2 g (0.03 Mol) (3S,4R)-4-(4-Chlorbutyrylamino)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman werden in 100 ml THF gelöst und mit 4 g fein gemahlenem festen NaOH versetzt. Die Reaktionsmischung wird für eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, und nach Zugabe von 25 ml H<sub>2</sub>O wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Eiswasser behandelt bis zur beginnenden Kristallisation. Umkristallisation aus reinem Methanol und nachfolgend aus Methanol/H<sub>2</sub>O (1:2) ergibt das Hemihydrat Addukt.

Ausbeute: 10.0 g,

m.p. 121-123 °C,

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (s, CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, CH<sub>3</sub>), 2.00-2.18 (m, C(4')H<sub>2</sub>), 2.47-2.70 (m, C(3')H<sub>2</sub>), 2.95-3.05 (m, C(5')H<sub>2</sub>), 3.18-3.30 (ps-dd, C(5')H<sub>2</sub>), 3.13 (d, J = 5.6 Hz, O-H), 3.71 (dd, J = 10 Hz, J' = 5.6 Hz, C(3)H<sub>2</sub>), 5.31 (d, J = 10 Hz, C(4)H<sub>2</sub>), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, C(6)H<sub>2</sub>), 7.45-7.60, 7.73, 7.9 (m, 7H, Ar-H);

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +41° (c = 1, Ethanol),

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1663, 1478, 1320, 939, 602;

Anal. ber. für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> x 0.5 H<sub>2</sub>O: C, 61.4; H, 5.9; N, 3.4; gef.: C, 61.4; H, 5.7; N, 3.4.

Herstellung weiterer Vorstufen:

(3S,4R)-4-(4-Chlorbutyrylamino)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman

15.8 g (0.033 Mol) (3S,4R)-4-Amino-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman (+)-Mandelat gibt man zu einer gerührten Mischung aus 3.26 g NaOH in 80 ml H<sub>2</sub>O und 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach Abkühlung auf 5 °C fügt man 6.84 g (0.0485 Mol) 4-Chlorbutyrylchlorid zu und rührt die Mischung für weitere 30 min bei 5-10 °C. Nach Zugabe von 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (um bereits ausgefallenes Produkt wieder in Lösung zu bringen) werden die organischen Phasen abgetrennt und 2 mal mit 2N NaOH und nachfolgend mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit heißem Diisopropylether behandelt.

Ausbeute: 13.6 g; m.p.: 178-180;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -25° (c = 1, Methanol),

Anal. ber. für  $C_{21}H_{24}ClNO_5S$ : C, 57.6; H, 5.5; N, 3.2; gef.: C, 57.4; H, 5.5; N, 3.2.

(3S,4R)-4-Amino-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman (+)-Mandelat und freie Base

198 g (0.59 Mol) des racemischen 4-Amino-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchromans und 90.28 g (0.59 Mol) (+)-Mandelsäure werden in 4.5 l heißem (60 °C) absoluten Ethanol gelöst. Man läßt innerhalb von 2 h auf Zimmertemperatur abkühlen. Falls dabei nicht spontane Kristallisation auftritt, impft man die Lösung mit 0.3 g des optisch reinen Endproduktes an. Danach beläßt man die Lösung für 48 h bei Zimmertemperatur und saugt die erhaltenen Kristalle ab. Das so erhaltene Material mit  $[\alpha]_D^{20} = +83.6^\circ$  (c = 1, DMF) wird erneut in 1 l Ethanol für 1 h am Rückfluß gekocht und ergibt nach Abkühlen einheitliches (+)-Mandelate.

Ausbeute: 81 g;

m.p.: 203-204 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$  (c = 1, DMF);

Anal. ber. für  $C_{25}H_{27}NO_7S$ : C, 61.8; H, 5.6; N, 2.9; gefunden: C, 62.1; H, 5.7; N, 3.0. Die entsprechende freie Base wurde erhalten, indem man das Mandelat in einer gerührten Mischung aus 2N NaOH und  $CH_2Cl_2$  suspendierte.  $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$  (c = 1, DMF).

4-Amino-3-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman

50 g (0.158 Mol) 3,4-Epoxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman, gelöst in 280 ml Ethanol, werden in einem Autoklaven bei 70 °C und 7 bar  $NH_3$ -Druck 18 h lang geschüttelt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 39.9 g; M.p.: 166-167 °C.

3,4-Epoxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman

Zu 100 ml absoluten DMSO gibt man 1.8 g (0.06 Mol) NaH als eine 80 %ige Suspension in Öl sowie tropfenweise 20 g 3-Bromo-4-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman, gelöst in 80 ml DMSO, wobei die Reaktionstemperatur bei 25-28 °C gehalten wird. Nach 2 stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird die Mischung in Eiswasser eingerührt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Durch Lösen des Rohproduktes in Essigsäureethylester und Behandlung mit Aktivkohle kann eine weitere Reinigung erzielt werden. Nach Abdampfen des Lösemittels wird der Rückstand bis zur beginnenden Kristallisation mit Diisopropylether behandelt. Ausbeute: 14.5 g; m.p.: 103-105 °C.

3-Bromo-4-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman

Zu 200 g 4-Nitrodiphenylsulfon (0.76 Mol) und 140 ml (1.45 Mol) 2-Methyl-3-butin-3-ol in 1.4 l DMSO gibt man 100 g feste NaOH-Plättchen. Die Mischung wird bei Zimmertemperatur 5 h lang gerührt, wobei weitere 50 ml 2-Methyl-3-butin-3-ol nach 2h Rührzeit zugegeben werden. Danach wird die Mischung in 1.5 l Diisopropylether und 1 l  $H_2O$  eingerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und 3 mal mit  $H_2O$  gewaschen. Nach Abdampfen des Lösemittels verbleibt ein rötliches Öl. Durch Chromatographie an Kieselgel kann man eine kleine Probe rein erhalten: 2-Methyl-3-(4-phenylsulfonyl)phenoxy-3-butin, m.p.: 58-60 °C; Anal. ber. für  $C_{17}H_{16}O_3S$ : C, 68.0; H, 5.4; gef.: C, 67.5; H, 5.8. Die Hauptmenge dieses Produktes wird ohne weitere Reinigung in 800 ml 1,2-Dichlorbenzol gelöst und für 2 h am Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum bei 100 °C wird ein dunkles Öl erhalten, das ebenfalls durch Chromatographie an Kieselgel zu reinem 2,2-Dimethyl-6-phenylsulfonylchroman, m.p.: 95-96 °C; Anal. ber. für  $C_{17}H_{16}O_3S$ : C, 68.0; H, 5.4; gef.: C, 68.3; H, 5.3 aufgereinigt werden kann.

Das von dieser Verbindung erhaltene Rohprodukt wird in 600 ml DMSO und 10 ml  $H_2O$  gelöst und bei 15 °C mit 100.2 g N-Bromsuccinimid, aufgeteilt in kleinen Portionen, versetzt. Die Mischung wurde für insgesamt 5 h gerührt und danach auf Eiswasser gegossen. Extraktion mit Methyl-tert.butylether ergibt rohes 3-Bromo-4-hydroxy-2,2-dimethyl-6-phenylsulfonylchroman, das man durch Rühren in Diisopropylether rein gewinnt. Ausbeute über 3 Stufen: 105.3 g; m.p.: 122-124 °C

Pharmakologische Daten:

a) Mikronisierung

890 g  
(3S,4R)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-phenylsulfonylchroman Ethanol-Addukt werden in einer Luftstrahlmühle mikronisiert. Die Partikelgröße betrug  $<10 \mu\text{m}$  für 50% der Partikel. Mit (3S,4R)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-phenylsulfonylchroman oder (3S,4R)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-phenylsulfonylchroman-hemihydrat ließ sich unter diesen Bedingungen keine Mahlung durchführen, da die Substanzen die Führungsgänge der Mühle verklebten.

b) Stabilität in FCKW:

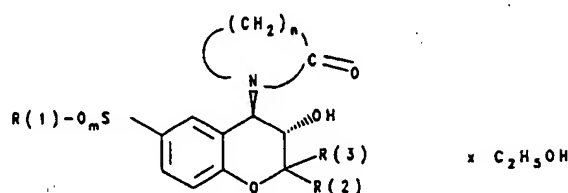
Das unter a) erhaltene mikronisierte Material von (3S,4R)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-phenylsulfonylchroman Ethanolat-Addukt veränderte seine Teilchengröße nicht wenn es in einem FCKW für 8 Tage suspendiert wurde.

c) Bronchodilatierende Wirkung am narkotisierten Meerschweinchen

Das unter a) erhaltene mikronisierte Material von (3S,4R)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-6-phenylsulfonylchroman Ethanolat-Addukt wird in FCKW suspendiert und in ein Druckaerosol-Dosiergefäß eingeschlossen. Die Konzentration wird so gewählt, daß pro Sprühstoß eine Substanzmenge von 0.1 mg bzw. 1.0 mg mit etwa 0.5 ml FCKW versprüht wird. Wird ein solcher Sprühstoß in den Einatemschlauch der Atempumpe der nach Konzett-Rössler Methode präparierten, mit Pentobarbital narkotisierten Meerschweinchen eingebracht, so kommt es zu einer 30 Minuten ( $n=2$ ) bzw 40 Min ( $n=3$ ) anhaltenden Reduktion der durch Histamin i.v. ausgelösten Bronchokonstriktion, wobei initial eine vollständige Hemmung beobachtet wurde. Die Details der Methode wurden wie in EP 351 720 beschrieben gestaltet.

Patentansprüche

1. Ethanol-Addukte der Formel I



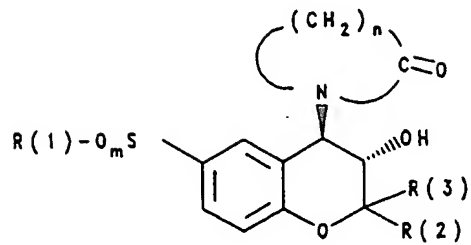
in denen

R(1) für Phenyl steht, das durch 1 oder 2 Methylgruppen und oder Chlor substituiert sein kann,

R(2) und R(3) gleich oder verschieden sind und für H, Methyl oder Ethyl stehen, sowie n für die Zahlen 3 und 4,

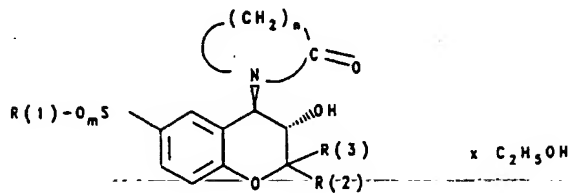
sowie m für 1 und 2 steht.

2. Verfahren zum Herstellen eines Ethanol-Adduktes I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung Ia



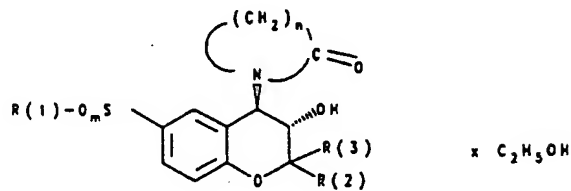
oder eines ihrer Solvate mit Ethanol in Kontakt bringt.

3. Ethanol-Addukt der Formel I



zur Verwendung als Inhalationsmittel zur Behandlung von Asthma.

4. Heilmittel, bestehend aus einer wirksamen Menge eines Ethanolats I



und pharmazeutisch üblichen Zuschlagmitteln.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 12 1155

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
Y	EP-A-0 412 760 (BEECHAM GROUP P.L.C.) * Seite 2 - Seite 3, Zeile 16 * ---	1,4	C07D405/04 A61K31/35 A61K31/40 A61K31/445
Y,D	EP-A-0 351 720 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) * Seite 2 - Seite 3, Zeile 23 * ---	1,4	
Y,D	EP-A-0 277 612 (HOECHST, AKTIENGESELLSCHAFT) * Seite 3 - Seite 4, Zeile 45 * ---	1,4	
Y	WO-A-8 603 750 (RIKER LABORATORIES INC.) * das ganze Dokument * -----	1,4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			C07D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 24 MAERZ 1993	Prüfer KYRIAKAKOU G.
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung F : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentsdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			